

50

Int. Cl. 2:

19 BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

C 07 D 471/04

A 61 K 31/505

DEUTSCHES



PATENTAMT

DE 28 01 289 A 1

BEST AVAILABLE COPY

11  
22  
23  
24

## Offenlegungsschrift 28 01 289

Aktenzeichen: P 28 01 289.7  
Anmeldestag: 13. 1. 78  
Offenlegungstag: 3. 5. 79

50

Unionspriorität:

52 53 51

1. 11. 77 Schweiz 13319-77

54

Bezeichnung: Pyrimido(6,1-a)isochinolin-2-onderivate

55

Zusatz zu: P 27 20 085.7

56

Anmelder: Hoechst AG, 6000 Frankfurt

57

Erfinder: Lal, Bansi, Dr., Muland, Bombay; Dornauer, Horst, Dr., Bombay;  
Bhattacharya, Bani K., Prof., Chembur; Dohadwalla, Alihussein N., Dr.;  
August Kranti Marg; Mombay (Indien)

DE 28 01 289 A 1

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

Aktenzeichen:

HOE 77/F 271

Datum: 12.1.1978

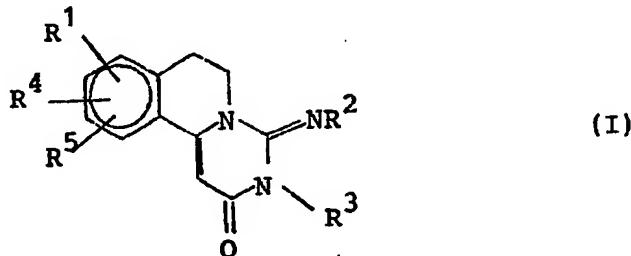
Dr.HA/Rp

Pyrimido(6,1-a)isochinolin-2-on-derivate

Zusatz zu HOE 77/F 091

Patentansprüche:

## 1. Verbindungen der Formel I



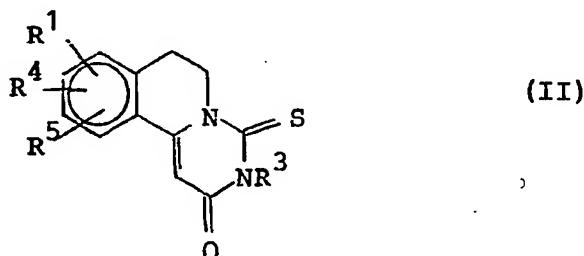
in welcher R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>2</sup> die in der Patentschrift  
 (Patentanmeldung P 27 20 085.7) angegebene  
 Bedeutung haben und R<sup>3</sup> Alkyl, Cycloalkyl, Hydroxyalkyl,  
 Dihydroxyalkyl, Alkoxyalkyl, Dialkoxyalkyl, Haloalkyl,  
 Dialkylaminoalkyl, Aralkyl, heterocyclisch substituiertes  
 Alkyl, Dialkylphosphinylalkyl, Acyl oder gegebenenfalls sub-  
 stituiertes Aryl bedeutet.

/2

909818/0617

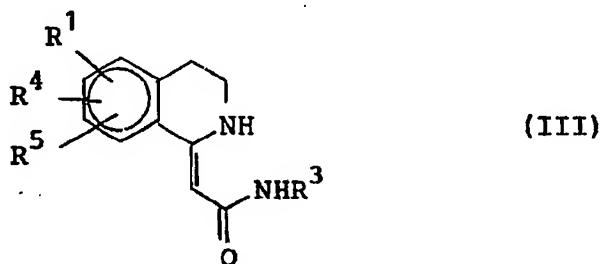
ORIGINAL INSPECTED

2. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel II



in welcher R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>3</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel H<sub>2</sub>N-R<sup>2</sup>, in der R<sup>2</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, jedoch nicht Acyl ist, umgesetzt wird.

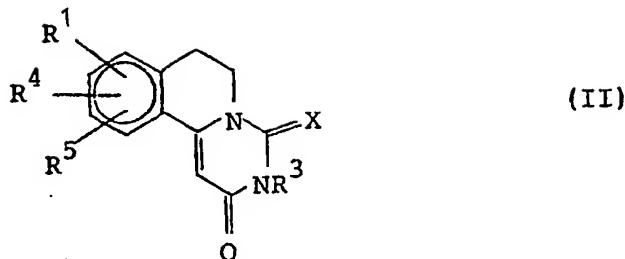
3. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel III



mit einer Verbindung der Formel X<sub>2</sub>C=NR<sup>2</sup>, in der R<sup>2</sup> Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl, heterocyclisches Alkyl oder Aryl und X Halogen ist, umgesetzt wird.

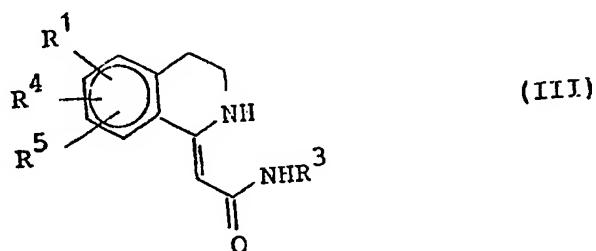
4. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel I in Anspruch 1, in welcher R<sup>2</sup> oder R<sup>3</sup> Wasserstoff ist, alkyliert oder aryliert wird.

5. Verbindungen der Formel II



in welcher R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>3</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, und X Sauerstoff oder Schwefel ist.

6. Verfahrer zur Herstellung einer Verbindung nach Anspruch 5, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel III



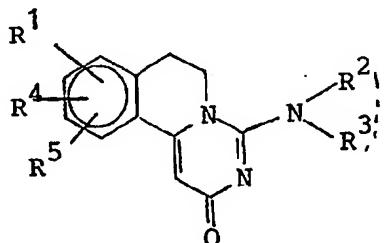
mit einer Verbindung der Formel R<sub>x</sub>-C-R<sub>y</sub>, in welcher X Sauerstoff oder Schwefel, R<sub>x</sub> gleich R<sub>y</sub> Amino, Alkoxy oder Chlor, R<sub>x</sub> Alkoxy und R<sub>y</sub> Chlor oder R<sub>x</sub> und R<sub>y</sub> zusammen Schwefel bedeuten, umgesetzt wird.

7. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Anspruch 5, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel II in Anspruch 5, in welcher X Sauerstoff und R<sup>3</sup> Wasserstoff ist, zu einer Verbindung der Formel II umgesetzt wird, in der R<sup>3</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat.

8. Ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Anspruch 5, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel II, in welcher X Schwefel und R<sup>3</sup> Wasserstoff bedeutet, zu einer Verbindung der Formel II, in der R<sup>3</sup> Acyl bedeutet, acyliert wird.

9. Ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Anspruch 5, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel II in Anspruch 5, in welcher X Sauerstoff ist, in eine Verbindung der Formel II, in der X Schwefel ist, übergeführt wird.
10. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen nach Anspruch 1 gegebenenfalls zusammen mit üblichen pharmazeutischen Trägern und/oder Stabilisatoren in eine für therapeutische Zwecke geeignete Darreichungsform bringt.
11. Arzneimittel gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung nach Anspruch 1 oder bestehend aus einer solchen Verbindung.
12. Verwendung von Verbindungen der in Anspruch 1 genannten Formel I bei der Bekämpfung der Hypertonie, von Bronchospasmen, Allergien, Entzündungen und lokalen Schmerzen.

Gegenstand der Hauptanmeldung sind Pyrimido(6,1-a)isochinolin-2-on-derivate mit einem neuen heterocyclischen Ringsystem der Formel

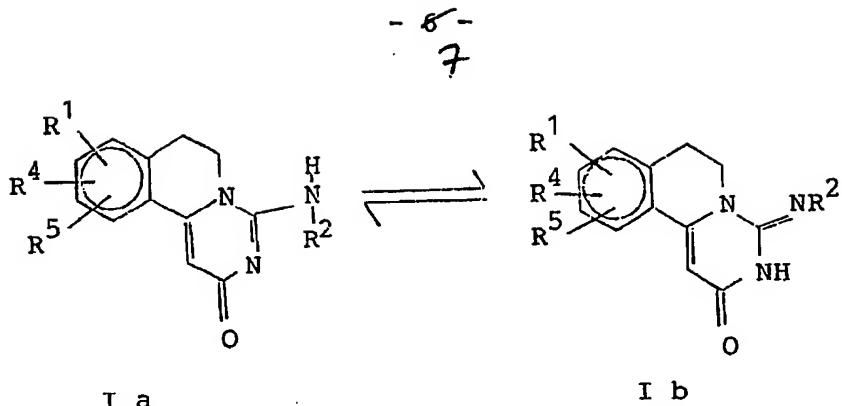


in welcher  $R^1$ ,  $R^4$  und  $R^5$  die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Hydroxy, niederes Alkoxy, Dialkylphosphinylalkoxy, Acyloxy oder Halogen sein können, wobei zwei benachbarte Gruppen zusammen eine Methylendioxy- oder Äthylendioxygruppe bedeuten können,  $R^2$  und  $R^3$  gleiche oder verschiedene Reste bedeuten, die Wasserstoff, Hydroxy, niederes Alkoxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Arylamino, Alkyl, durch einen 5- oder 6-gliedrigen Kohlenstoffring, der bis zu 3 Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthält, substituiertes Amino oder Alkyl, Cycloalkyl, Hydroxyalkyl, Alkoxyalkyl, Dialkoxyalkyl, Haloalkyl, Dialkylaminoalkyl, Aralkyl, Acyl und, gegebenenfalls substituierte, Arylreste sein können, wobei unter Aryl jeweils ein aromatischer Kohlenwasserstoff mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen zu verstehen ist, und  $R^2$  und  $R^3$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gegebenenfalls substituierten Stickstoffheterocyclen, der ein weiteres Stickstoffatom oder ein Sauerstoffatom enthalten kann, und deren Säuresalze bedeuten können.

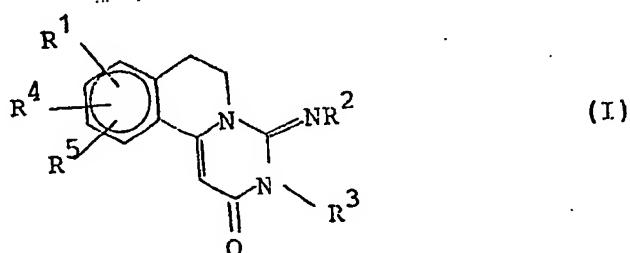
- 5/a -  
6

Geeignete Arylreste für R<sup>2</sup> oder R<sup>3</sup> sind beispielsweise gegebenenfalls ein- oder mehrfach, insbesondere ein-, zwei- oder dreifach, durch Halogenatome, z.B. Fluor-, Chlor- und Bromatome, Alkyl- und Alkoxygruppen mit höchstens 3 Kohlenstoffatomen, z.B. Methyl, Äthyl, Methoxy und Äthoxygruppen, Haloalkylgruppen, z.B. Trifluoromethylgruppen, Amino oder Hydroxygruppen substituierte Phenylreste, wobei die Wasserstoffatome in den Hydroxygruppen durch ein Alkali, z.B. Natrium, ersetzt sein können.

Falls wenigstens einer der beiden Reste R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> für ein Wasserstoffatom steht, schließt die obige Definition der Pyrimido (6,1-a)isochinolin-2-on-derivate auch die der folgenden Formel entsprechenden, entweder durch vollständige Isomerisierung der Verbindungen der Formel I a erhaltenen oder mit den Verbindungen der Formel I a im Gleichgewicht stehenden Isomeren I b ein.



In weiterer Ausgestaltung der Hauptanmeldung wurden nun Pyrimido(6,1-a)isochinolin-2-on-derivate der Formel I



hergestellt, die der oben angegebenen Formel I b der Hauptanmeldung entspricht, und in der  $R^3$  Alkyl, Cycloalkyl, Hydroxyalkyl, Dihydroxyalkyl, Alkoxyalkyl, Dialkoxyalkyl, Haloalkyl, Dialkylaminoalkyl, Aralkyl, heterocyclisch substituiertes Alkyl, Dialkylphosphinylalkyl, Acyl oder gegebenenfalls substituiertes Aryl bedeutet und  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  und  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung haben.

Alkyl kann bis zu 6, Cycloalkyl von 3 bis 6 und Alkoxy von 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten.

Aralkyl kann bis zu 8 Kohlenstoffatome enthalten und der Arylteil ein- oder mehrfach, vorzugsweise ein- bis dreifach, mit für R<sup>1</sup> angegebenen Substituenten sowie mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Nitro substituiert sein.

Unter heterocyclisch substituiertem Alkyl sind beispielsweise Furfuryl und Tetrahydrofurfuryl zu verstehen. 17

- 8 -

Acyl soll Alkanoyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Aroyl, vorzugsweise Benzoyl, bedeuten, wobei der Benzolrest ein- oder mehrfach mit den oben für  $R^2$  angegebenen Substituenten substituiert sein kann, wenn  $R^2$  Aryl bedeutet.

Als Heterocyclen sind stickstoffhaltige Reste, wie Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin oder Piperazin, von besonderer Bedeutung, die mit Alkyl, Alkoxycarbonyl, Aryl oder einem weiteren Stickstoffheterocyclen substituiert sein können.

Bevorzugte Reste für  $R^1$  bis  $R^5$  sind:

$R^1$  und  $R^4$  Alkoxy

$R^2$   $C_1-C_6$ -Alkyl oder Phenyl gegebenenfalls ein- bis dreimal substituiert, wie oben angegeben,

$R^3$   $C_1-C_6$ -Alkyl, Cycloalkyl, substituiertes Alkyl, Aralkyl, heterocyclisch substituiertes Alkyl, substituiertes Aryl oder  $C_1-C_6$ -Alkanoyl und

$R^5$  Wasserstoff.

Besonders bevorzugte Verbindungen sind:

9,10-Dimethoxy-3-methyl-4-mesitylimino-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-2-on-hydrochlorid,

9,10-Dimethoxy-3-acetyl-4-mesitylimino-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-2-on,

9,10-Dimethoxy-3-isopropyl-4-mesitylimino-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-2-on und

9,10-Dimethoxy-3-äthyl-4-mesitylimino-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-2-on.

9,10-Dimethoxy-3-methyl-4-tert.butylimino-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-2-on-hydrochlorid

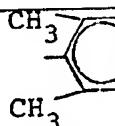
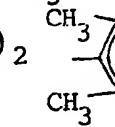
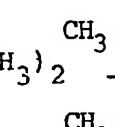
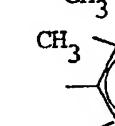
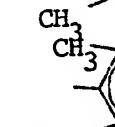
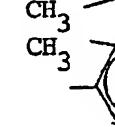
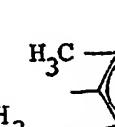
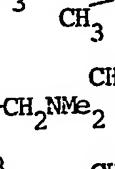
9,10-Dimethoxy-3-methyl-4-n-butylimino-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-2-on-hydrochlorid

Aus Tabelle I sind einige neue Pyrimido-(6,1-a)-isochinolin-2-on-derivate, sowie die Schmelzpunkte der freien Basen und ihrer sauren Salze ersichtlich.

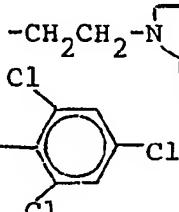
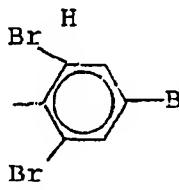
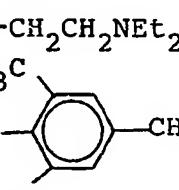
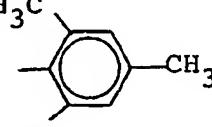
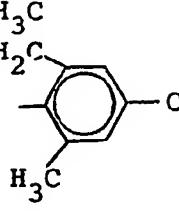
- 8 -  
- 9 -

Tabelle I

## Verbindungen der Formel I

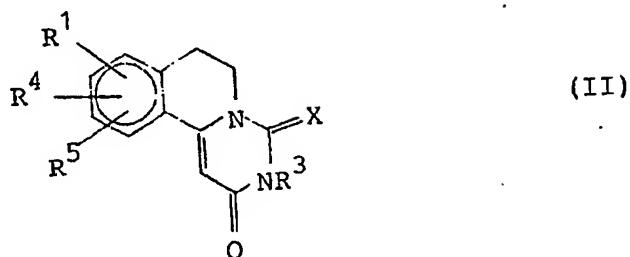
$R^5$	$R^1$	$R^4$	$R^3$	$R^2$	Schmelz- punkte der freien Basen (°C)	Salz	Schmelz- punkt der Salze (°C)
H	$9,10(OCH_3)_2$		$-CH_3$		151-152	HCl	198-200
						$CH_3I$	221-222
H	$9,10(OCH_3)_2$		$-CH(CH_3)_2$		178-179	-	-
H	$9,10(OCH_3)_2$		$-CH_2\overset{\overset{O}{\parallel}}{P}(CH_3)_2$		-	HCl	208-211
H	$9,10(OCH_3)_2$		$-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}CH_3$		210-212	-	-
H	$9,10(OCH_3)_2$		$-CH_3$		-	HCl	202-203
H	$9,10(OCH_3)_2$		$-CH_3$		-	HCl	203-206 (Zers.)
H	$9,10(OCH_3)_2$		$-CH_2-CH_3$		142-143	-	-
H	$9,10(OCH_3)_2$		$-CH_2-CH-CH_2NMe_2$		145-146	-	-
H	$9,10(OCH_3)_2$		$-CH_3$	$-n-(CH_2)_3-CH_3$	120-121	HCl	251-253
H	$9,10(OCH_3)_2$		$-CH_3$	$-N(CH_3)_2$	-	HCl	230-232

- 8a -  
10

$R^5$	$R^1$	$+ R^4$	$R^3$	$R^2$	Schmelz- punkte der freien Basen (°C)	Salz	Schmelz- punkt der Salze (°C)
H	$9,10(OCH_3)_2$	$-CH_3$		$-C(CH_3)_3$	163-164	HCl	265-267
H	$9,10(OCH_3)_2$	$-CH_3$		$-CH_2Cl(CH_3)_2$	-	HCl	255-256
H	$9,10(OCH_3)_2$	$-CH_3$		H	-	HCl	303-305
H	$9,10(OCH_3)_2$	$-CH_3$		$-CH_2CH_2-N\begin{smallmatrix} \text{Cl} \\   \\ \text{C} \\ \backslash \\ \text{H} \end{smallmatrix} \text{H}$	-	$HCl \cdot H_2O$	243-246
H	$9,10(OCH_3)_2$	$-H$			-	$HCl \cdot H_2O$	288-290
H	$9,10(OCH_3)_2$	$-CH_2Ph$			-	$HCl \cdot 1/2H_2O$	265-266
H	$9,10(OCH_3)_2$	$-H$			-	HCl	281-284
H	$9,10(OCH_3)_2$	$-CH_3$		$-CH_2CH_2NET_2$	-	2 HCl	210-211
H	$9,10(OH)_2$	$-H$			-	$HCl \cdot 1/2H_2O$	310 (Zers.)
H	$9,10(OH)_2$	$-CH_3$			-	HBr	300-302

- 9 -  
11

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch neue Zwischenprodukte der Formel II



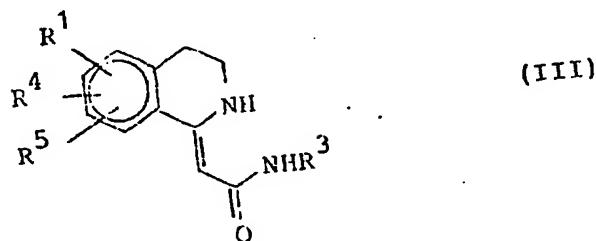
in welcher  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^3$  die oben angegebenen Bedeutungen haben und  $X$  Sauerstoff oder Schwefel ist.

Einige dieser Zwischenprodukte sind in Tabelle II aufgeführt.

Tabelle II

$R^1 + R^4$	$R^5$	$R^3$	$X$	Schmelzpunkt (°C)
9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	O	260-262
9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	S	230-231
9,10(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	O	190-192

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Zwischenprodukte der Formel II mit  $X$  ist gleich Sauerstoff oder Schwefel, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel III



in welcher  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung haben,

/10

- 10 -  
12

mit einer Verbindung der Formel  $R_x-C_y-R_x$ , in welcher

X = O oder S, R<sub>x</sub> = R<sub>y</sub> = NH<sub>2</sub>, Cl oder Alkoxy oder R<sub>x</sub> = Alkoxy und R<sub>y</sub> = Cl oder R<sub>x</sub> und R<sub>y</sub> zusammen ein Schwefelatom bedeuten können, nach bekannten Methoden umgesetzt wird (Shaw & Wooley, J. Biol. Chem. 181, 89 (1949), A. Dornow & D. Wille, Chem. Ber., 98 1505 (1965)). Als Alkylhaloformat eignet sich beispielsweise Äthylchloroformat und als Dialkylcarbonat Diäthylcarbonat. Als Base kann ein Alkalialkoxid, z.B. Natriummethylat, Natriumäthylat, Kaliummethylat, Kaliumäthylat; ein Alkalihydrid, z.B. Natriumhydrid, oder eine organische Base, z.B. Alkylamin, wie z.B. Triäthylamin verwendet werden. Die Reaktion kann in einem unpolaren oder polaren Lösungsmittel, wie z.B. einem aromatischen Kohlenwasserstoff, z.B. Benzol, Toluol oder Xylool, einem Alkanol mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen, z.B. Methanol oder Äthanol, einem Äther, z.B. Dioxan oder Tetrahydrofuran oder Lösungsmittel wie Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Hexamethylphosphortriamid durchgeführt werden. Durch Hitzeanwendung, z.B. durch Erhitzen zum Siedepunkt des Lösungsmittels, kann man die Reaktion beschleunigen oder vervollständigen.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Zwischenprodukten der Formel II, in welcher  $X = 0$  ist und  $R^3$  die obige Bedeutung hat, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel II, in welcher  $X$  Sauerstoff und  $R^3$  Wasserstoff bedeutet, in bekannter Weise alkyliert oder acyliert wird.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Zwischenprodukten der Formel II, in welcher  $X = S$  ist und  $R^3$  Acyl bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel II, in welcher  $X$  Schwefel und  $R^3$  Wasserstoff bedeutet, in bekannter Weise acyliert wird.

- 14 -  
13

Die für obiges Verfahren benötigten Ausgangsprodukte der allgemeinen Formel III werden nach bekannten Verfahren hergestellt (C.A. 64, 6627 (1966), Hoffmann La Roche & Co.AG, Niederländ. Patentanmeldung 6 401 827, 27 Aug. 1965).

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Zwischenprodukte der Formel II mit X = S, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel II mit X = O mit einem anorganischen Sulfid nach bekannten Methoden behandelt wird.

Gegenstand der Erfindung ist vor allem ein Verfahren zur Herstellung der Pyrimido(6,1-a)isochinolin-2-on-derivate der Formel I und ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II, worin R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung haben und X Schwefel bedeutet, mit einer Verbindung der Formel H<sub>2</sub>N-R<sup>2</sup>, worin R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung hat, wobei sie jedoch nicht für Acyl stehen, in Gegenwart einer Base umsetzt, wonach man das Produkt in Form der freien Base mit einer Säure zum Salz umsetzt. Bei der Base kann es sich um die Verbindung der Formel H<sub>2</sub>N-R<sup>2</sup> selbst handeln, die im Überschuß über die für die Reaktion benötigte Menge zugesetzt werden kann, oder um ein Alkalihydrid, z.B. Natriumhydrid, oder ein tertiäres Amin, z.B. Triäthylamin, oder einen Säurefänger, z.B. Diazobicyclononen. Die Reaktion kann in Gegenwart polarer Lösungsmittel, z.B. Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, aliphatische halogenierte Kohlenwasserstoffe, z.B. Chloroform, oder Alkanole, z.B. Butanol, oder in Gegenwart aprotischer Lösungsmittel, z.B. hochsiedender Äther, wie Diäthylenglycoldimethyläther durchgeführt werden. Die Reaktion kann durch Hitzeanwendung, z.B. durch Erhitzen zum Siedepunkt des Lösungsmittel, beschleunigt werden.

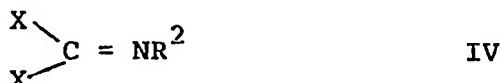
Gegenstand der Erfindung ist ein weiteres Verfahren zur Herstellung der Pyrimido(6,1-a)isochinolin-2-on-derivate der Formel I und ihrer Salze, gekennzeichnet dadurch, daß eine

/12

909818/0617

- 12 -  
14

Verbindung der Formel III mit einem Isocyaniddihalogenid der Formel IV umgesetzt wird



in welcher  $R^2$  Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl, heterocyclisches Alkyl oder Aryl und X ein Halogenatom, z.B. Chlor, bedeutet. Die Reaktion kann in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels, z.B. Benzol oder Toluol durchgeführt werden. Durch Abkühlung auf niedrige Temperaturen, z.B. auf 0 - 10°C, kann die Reaktion gemäßigt werden.

Verbindungen der Formel I, in welcher  $R^2$  oder  $R^3$  Alkyl, Cycloalkyl, substituiertes Alkyl, Aralkyl, heterocyclisch substituiertes Alkyl oder Aryl wie oben angegeben bedeuten, können aus Verbindungen der Formel I, in welcher  $R^2$  oder  $R^3$  Wasserstoff bedeuten, durch eine Behandlung mit einem Halogenid der Formel RX, in welcher R die oben für  $R^2$  und  $R^3$  angegebene Bedeutung hat, in Gegenwart einer Base oder eines Salzes hergestellt werden. Wenn R Phenyl ist, trägt der Phenylkern geeignete Substituenten, damit das Halogenid eine ausreichende Reaktionsfähigkeit aufweist. X in der Formel RX bedeutet ein Halogenatom, z.B. Chlor, Brom oder Jod. Geeignete Basen sind Alkalikarbonate, z.B. Kaliumkarbonat, Alkalihydride, z.B. Natriumhydrid, ein tertiäres Amin, wie Triäthylamin, oder ein Säurefänger wie Diazobicyclononen. Geeignete Salze sind Metallfluoride, z.B. Kaliumfluorid. Die Reaktion kann in Gegenwart von polaren Lösungsmitteln durchgeführt werden, z.B. Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid, halogenierte aliphatische Kohlenwasserstoffe wie Chloroform, oder Ketone wie Aceton, oder auch in Gegenwart von aprotischen Lösungsmitteln, z.B. hochsiedende Äther wie Diäthylenglycoldimethyläther. Durch Wärme kann die Reaktion beschleunigt oder vervollständigt werden, z.B. durch Erhitzen auf den Siedepunkt des Lösungsmittels. Dieses Verfahren ist besonders geeignet zur Über-

- 15 -  
15

führung von Verbindungen der Formel I, in welcher  $R^3$  Wasserstoff bedeutet und  $R^2$  für einen Arylrest steht, in Verbindungen der Formel I, worin  $R^3$  Alkyl oder substituiertes Alkyl bedeutet und  $R^2$  Aryl ist.

Das im vorhergehenden Absatz beschriebene Verfahren kann zur Bildung von quaternären Ammoniumsalzen der Verbindungen der Formel I führen. Es ist gleichfalls möglich die freien Basen der Formel I getrennt in bekannter Weise in quaternäre Ammoniumsalze oder Säureadditionssalze zu verwandeln.

Verbindungen der Formel I, in welcher  $R^3$  einen Acylrest bedeuten, können aus Verbindungen der Formel I, in welcher  $R^3$  Wasserstoff bedeutet, durch Behandlung mit einem Acylhalogenid oder Acylanhydrid hergestellt werden, wobei die Acylgruppe eine Alkanoylgruppe mit höchstens 6 Kohlenstoffatomen, z.B. die Acetylgruppe, oder eine Aroylgruppe, z.B. die Benzoylgruppe, in welcher der Phenylkern wie oben beschrieben substituiert sein kann, und wobei das Halogenid z.B. das Chlorid sein kann. Die Reaktion kann in Gegenwart einer Base, wie z.B. einem Alkalicarbonat, z.B. Kaliumcarbonat, oder einem tertiären Amin z.B. Triäthylamin, durchgeführt werden. Durch Erhitzen zum Siedepunkt des Acylierungsmittels kann die Reaktion beschleunigt werden.

Die Pyrimido(6,1-a)isochinolin-2-on-derivate gemäß der Erfindung besitzen wertvolle pharmakodynamische Eigenschaften, z.B. blutdrucksenkende, bronchodilatierende, antiallergische, entzündungshemmende und lokalanästhetische Wirkung.

Aufgrund der blutdrucksenkenden Wirkung sind die neuen Wirkstoffe für die Behandlung und Prophylaxe von Herz-Kreislaufkrankheiten wie z.B. essentielle und maligne Hypertonie, Herzinsuffizienz, Angina pectoris und Störungen des peripheren Kreislaufs geeignet. Die Wirkstoffe können auch in Verbindung mit anderen pharmakologisch wirksamen Substanzen eingesetzt werden z.B. mit Diuretika, Antiarrhythmika,  $\beta$ -Blockern,

- 14 -  
16

Beruhigungsmitteln, herzgefäßweiternden Mitteln, Hypolipidemika usw.

Aufgrund der bronchodilatierenden und antiallergischen Wirkung sind die neuen Wirkstoffe für die Behandlung und Prophylaxe von Erkrankungen der Atemwege wie z.B. Bronchialasthma, chronische Bronchitis und Emphysem und Allergien wie z.B. allergisches Astma, Heufieber, allergische Rhinitis, Konjunktivitis, Urticaria usw. geeignet. Die Wirkstoffe können auch in Verbindung mit anderen pharmakologisch wirksamen Substanzen eingesetzt werden, wie z.B. Corticosteroiden, Sympathomimetika, Xanthinderivaten, Antihistamink, Beruhigungsmitteln, Herzmittel usw.

Aufgrund der entzündungshemmenden Wirkung sind die neuen Wirkstoffe für die Behandlung von Entzündungen geeignet. Die Wirkstoffe können auch in Verbindung mit anderen pharmakologisch wirksamen Substanzen eingesetzt werden z.B. mit Analgetika, Antipyretika usw.

Aufgrund der lokalanaesthetischen Wirkung sind die neuen Wirkstoffe für einen Einsatz in der Human- und Veterinärmedizin und in der Zahnheilkunde geeignet. Die Wirkstoffe können auch in Verbindung mit anderen pharmakologisch wirksamen Substanzen eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe können peroral, parenteral (intramuskulär, intravenös, subkutan), rektal, als Aerosol verabreicht oder lokal angewandt werden.

Die neuen Verbindungen können entweder allein oder mit pharmakologisch verträglichen Trägern vermischt angewandt werden. Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür üblichen Substanzen vermischt und durch übliche Methoden in geeignete Darreichungsformen gebracht, wie Tablletten, Steckkapseln, wäßrige, alkoholische oder ölige Suspensionen oder wäßrige, alkoholische oder ölige Lösungen.

Als inerte Träger können z.B. Magnesiumcarbonat, Milchzucker oder Maisstärke unter Zusatz anderer Stoffe wie z.B. Magnesiumstearat verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- oder Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder Lösungsmittel kommen besonders pflanzliche und tierische Öle in Betracht wie z.B. Sonnenblumenöl oder Lebetrant.

Eine z.B. für die Notfalltherapie wichtige Anwendungsform liegt in der intravenösen Applikation. Zu diesem Zweck werden die aktiven Verbindungen oder deren physiologisch verträgliche Salze, soweit sie eine ausreichende Löslichkeit besitzen, mit den dafür üblichen Hilfsstoffen, die z.B. lösungsvermittelnde oder puffernde Eigenschaften haben können, in Lösung gebracht.

Physiologisch verträgliche Salze werden z.B. mit folgenden Säuren gebildet: Chlor-, Brom- oder Jodwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Methyldisulfidsäure, Amidosulfonsäure, Salpetersäure, Weinsäure, Milchsäure, Malonsäure, Fumarsäure, Oxalsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Schleimsäure, Benzoësäure, Salicylsäure, Acetursäure, Embonsäure, Naphthalin-1,5-disulfosäure, Ascorbinsäure, Phenylsuccinsäure, p-Aminosalicylsäure, Hydroxyäthansulfonsäure, Benzolsulfonsäure oder synthetische Harze, die saure Gruppen enthalten, z.B. solche mit Ionenaustauscherwirkung.

Als Lösungsmittel für eine intravenöse Applikation kommen z.B. in Frage: Wasser, physiologische Kochsalzlösung oder verdünnte Alkohole wie z.B. Äthanol, Propandiol oder Glycerin, daneben auch Zuckerlösungen wie z.B. Glukose- oder Mannitlösungen, oder auch eine Mischung aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung:

- 16 -  
18

### Beispiel 1

9,10-Dimethoxy-3-methyl-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido-(6,1-a)isochinolin-2,4-dion

Eine Mischung von 9,10-Dimethoxy-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-2,4-dion (4,11 g), ölfreiem Natriumhydrid (0,75 g) und Dimethylformamid (100 ml) wird 15 Minuten auf 100°C erhitzt und dann auf Zimmertemperatur gekühlt.

Methyljodid (10 ml) wird zugegeben und das Reaktionsgemisch 12 Stunden auf 100°C erhitzt. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit kaltem Wasser behandelt. Der Feststoff wird abfiltriert und aus Äthylacetat/Methylenchlorid umkristallisiert.

Ausbeute 4,0 g, Schmelzpunkt 260 - 262°C.

### Beispiel 2

9,10-Dimethoxy-3-isopropyl-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido-(6,1-a)isochinolin-2,4-dion

9,10-Dimethoxy-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-2,4-dion wird mit Isopropyljodid analog zu Beispiel 1 umgesetzt. Ausbeute 50 %; Schmelzpunkt 190 - 192°C.

### Beispiel 3

9,10-Dimethoxy-3-methyl-2-oxo-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido-(6,1-a)isochinolin-4-thion

Phosphorpentasulfid (1,0 g) wird zu einer Lösung von 9,10-Dimethyl-3-methyl-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido(6,1-a)-isochinolin-2,4-dion (0,5 g) in Pyridin (10 ml) gegeben und die Mischung 15 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wiederholt mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchlorid-Extrakte werden mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird chromatografiert, wobei die gewünschte Verbindung erhalten wird. Ausbeute 0,25 g. Schmelzpunkt 230 - 231°C.

- 17-  
19Beispiel 4

9,10-Dimethoxy-3-methyl-4-mesitylimino-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-2-on

Eine Mischung aus 9,10-Dimethoxy-3-methyl-2-oxo-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-4-thion (0,1 g) und Methyljodid (2 ml) in Tetrahydrofuran (10 ml) wird 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Der Feststoff wird abfiltriert und 3 Stunden zusammen mit 2,4,6-Trimethylanilin (0,4 g) auf 100 - 110°C erhitzt. Der Überschuß an Trimethylanilin wird durch eine Behandlung der Reaktionsmischung mit Petroläther entfernt. Der Rückstand wird aufgearbeitet, wobei die gewünschte Verbindung erhalten wird, die man aus Äthylacetat/Petroläther umkristallisiert. Ausbeute 80 mg. Schmelzpunkt 151 - 152°C.

Die gleiche Verbindung kann auch erhalten werden durch direkte Umsetzung von 9,10-Dimethoxy-3-methyl-2-oxo-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-4-thion mit 2,4,6-Trimethyl-anilin.

Beispiel 5

9,10-Dimethoxy-3-methyl-4-n-butyrimino-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-2-on

Die Verbindung wird analog Beispiel 4 aus 9,10-Dimethoxy-3-methyl-2-oxo-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-4-thion und n-Butylamin hergestellt. Ausbeute 100 %, Schmelzpunkt 120 - 121°C.

Beispiel 6

9,10-Dimethoxy-3-methyl-4-tert-butyrimino-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-2-on

Die Verbindung wird analog Beispiel 4 aus 9,10-Dimethoxy-3-methyl-2-oxo-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-4-thion und tert-butylamin hergestellt. Ausbeute 40 %, Schmelzpunkt 163-164°C.

Beispiel 7

Allgemeine Methode zur Herstellung der Verbindungen der Formel I aus Verbindungen der Formel I in welcher R<sup>2</sup> oder R<sup>3</sup> Wasserstoff bedeutet.

909818/0617

Eine Verbindung der Formel I, in welcher R<sup>2</sup> oder R<sup>3</sup> vorzugsweise Aryl ist, wird mit einem Halogenid der Formel R<sup>2</sup>X oder R<sup>3</sup>X in Gegenwart einer Base, eines Säurefängers oder eines Salzes umgesetzt. Das Halogenid kann in äquimolaren Mengen oder im Überschuß eingesetzt werden. Die Reaktion wird vorzugsweise in einem der oben angegebenen Lösungsmittel durchgeführt. Die Reaktionsmischung kann 2 bis 50 Stunden unter Rückfluß gekocht werden. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck verdampft. Der Rückstand wird mit Wasser behandelt und mit einem organischen Lösungsmittel extrahiert. Der Extrakt wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Filtrat zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird durch Chromatographie gereinigt und/oder umkristallisiert, wobei die gewünschte Verbindung erhalten wird, die gegebenenfalls in das Salz übergeführt werden kann.

Beispiel 8

- a) 9,10-Dimethoxy-3-methyl-4-mesitylimino-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-2-on, sein Hydrochlorid und Methyljodid und
- b) 9,10-Dimethoxy-4-(N-methyl-2,4,6-trimethylanilino)-6,7-dihydro-2H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-2-on und sein Hydrochlorid

Eine Suspension von 9,10-Dimethoxy-4-(2,4,6-trimethylanilino)-6,7-dihydro-2H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-2-on (3,0 g), wasserfreiem Kaliumkarbonat (15,0 g) und Methyljodid (45,0 ml) in Aceton (300,0 ml) wird 15 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird gekühlt und filtriert. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingeengt, wobei ein Rückstand erhalten wird. Chromatographie des Rückstandes über Silicagel mit Benzol/Chloroform (1:1) als Eluent gibt die gewünschten freien Basen a) 2,3 g, Schmelzpunkt 151 - 152°C und b) 0,15 g, Schmelzpunkt 175 - 176°C. Weitere Elution der chromatographischen Säule mit Chloroform ergibt 0,35 g des Methjodides der Base a), welches bei 221 - 222°C schmilzt. Die Hydrochloride werden aus den Basen hergestellt durch Lösen in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Zufügen einer Lösung von HCl in Äther. Sie werden aus Dichlormethan/Petroläther (Siedepunkt 60 - 80°C) oder

- 15-21

Dichlormethan/Aethylacetat oder Äthanol/Diäthyläther kristallisiert. Schmelzpunkt des Hydrochlorids a) 198 - 200°C, Schmelzpunkt des Hydrochlorids b) 189 - 191°C.

Beispiel 9

a) 9,10-Dimethoxy-4-(N-isopropyl-2,4,6-trimethylanilino)-6,7-dihydro-2H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-2-on und  
 b) 9,10-Dimethoxy-3-isopropyl-4-mesitylimino-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido-(6,1-a)-isochinolin-2-on

9,10-Dimethoxy-4-(2,4,6-trimethylanilino)-6,7-dihydro-2H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-2-on (5,85 g) in Dimethylformamid (30 ml) wird zu ölfreiem Natriumhydrid (1,5 g) zugegeben. Die Mischung wird 5 Stunden auf 110°C erhitzt und dann auf Zimmertemperatur gekühlt. Isopropyljodid (2,55 g) wird zugefügt und das Ganze 40 Stunden auf 110°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird Methanol zu der Reaktionsmischung gegeben und das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt. Der Rückstand wird mit Chloroform extrahiert und der Extrakt mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird chromatographiert wobei die Basen a) mit dem Schmelzpunkt 182 - 183°C und b) mit dem Schmelzpunkt 178 - 179°C erhalten werden.

Beispiel 10

a) 9,10-Dimethoxy-4-(N-äthyl-2,4,6-trimethylanilino)-6,7-dihydro-2H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-2-on und  
 b) 9,10-Dimethoxy-3-äthyl-4-mesitylimino-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-2-on

Verfahren A

Beispiel 8 wird wiederholt mit dem Unterschied daß Äthyljodid anstelle von Methyljodid verwendet wird.

Verfahren B

9,10-Dimethoxy-4-(2,4,6-trimethylanilino)-6,7-dihydro-2H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-2-on (0,5 g) und Kaliumfluorid (0,5 g) werden zu Dimethylformamid (10 ml) zugegeben. Die Mischung wird eine Stunde auf 100°C erwärmt und dann abge-

- 20 - 22

kühlt. Nach Zugabe von Äthyljodid (0,2 g) wird die Mischung 40 Stunden auf 100°C erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter verminderterem Druck entfernt und der Rückstand wie in Beispiel 9 aufgearbeitet.

Die Verfahren A und B ergeben die beiden Isomeren in unterschiedlichen Proportionen. Freie Base a) Schmelzpunkt 164 - 165°C, freie Base b) Schmelzpunkt 142 - 143°C.

Beispiel 11

9,10-Dimethoxy-3-acetyl-4-mesitylimino-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-2-on und  
9,10-Dimethoxy-4-(N-acetyl-2,4,6-trimethylanilino)-6,7-dihydro-2H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-2-on

Man gibt Triäthylamin (1,2 ml) und dann tropfenweise eine Lösung von Acetylchlorid (0,64 ml) in Chloroform (10,0 ml) zu einer eiskalten Lösung von 9,10-Dimethoxy-4-(2,4,6-trimethyl-anilino)-6,7-dihydro-2H-pyrimido(6,1-a)isochinolin-2-on (1,6 g) in Chloroform (40,0 ml). Die Mischung wird 2 Stunden gerührt und die Chloroformlösung dann nacheinander mit Wasser, Natriumkarbonatlösung und Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Die Lösung wird filtriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mit Diäthyläther angerieben, wobei sich die gewünschte Verbindung in fester Form abscheidet. Ausbeute 1,6 g, Schmelzpunkt 210 - 212°C (Dichloromethan/Petroläther vom Siedepunkt 60 - 80°C).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)